

⑯ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑰ 公開 平成2年(1990)5月2日

C 11 D 3/48
A 01 N 47/447614-4H
6779-4H

審査請求 有 請求項の数 10 (全6頁)

⑱ 発明の名称 局所殺菌用洗浄剤

⑲ 特 願 平1-215888

⑳ 出 願 平1(1989)8月22日

優先権主張 ㉑1988年8月22日㉒米国(US)㉓234706

㉔ 発 明 者 モハメド・エイ・カー アメリカ合衆国ユタ州84092, サンデイ, サウス・ファル
ン コン・ハースト・ドライブ 10005

㉕ 発 明 者 ジョン・エフ・モール アメリカ合衆国ユタ州84105, ソルト・レイク・シティ,
マー プリンストン・アベニュー 986

㉖ 出 願 人 ベクトン・ディツキン アメリカ合衆国ニュージャージー州07417-1880, フラン
ソン・アンド・カンパ クリン・レイクス, ワン・ベクトン・ドライブ(番地な
ニー し)

㉗ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

局所殺菌用洗浄剤

2. 特許請求の範囲

1. 次の成分:

- (a) クロロヘキシジン塩 約2~6%;
- (b) ノニルフェノキシポリ(エチレンオキシ)エ
タノール界面活性剤 約4~6%;
- (c) ラノリンのポリエチレングリコールエーテル、
第一の脂肪酸のポリエチレングリコールジエス
テル及び第二の脂肪酸のアミドから成る群から
選択した少なくとも1種類の付加成分;及び
- (d) 水

からなる抗菌洗浄剤。

2. 前記塩を塩酸塩、酢酸塩及びグルコン酸塩
から成る群から選択する請求項1記載の洗浄剤。

3. 前記第一の脂肪酸がステアリン酸である請
求項1記載の洗浄剤。

4. 前記第二の脂肪酸がラウリン酸である請求
項1記載の洗浄剤。

774

5. 前記アミドをアンモニア、エタノールアミ
ン及びジエタノールアミンのアミドから成る群か
ら選択する請求項4記載の洗浄剤。

6. 染料をさらに含む請求項1記載の洗浄剤。

7. 酸及び塩基から成る群から選択したpH調節
化合物をさらに含む請求項1記載の組成物。

8. 次の成分:

- (a) クロロヘキシジン・グルコネート 約4%;
- (b) ノニルフェノキシポリ(エチレンオキシ)エ
タノール 約5%;
- (c) ラノリンアルコールのポリエチレングリコー
ルエーテル 約5%;
- (d) ポリエチレングリコール・ジステアレート
約3.5%;
- (e) ラウリン酸ジエタノールアミド 約3.5%;
及び
- (f) 水

から成る抗菌洗浄剤。

9. 染料をさらに含む請求項8記載の洗浄剤。

10. 洗浄剤のpHを約7に調節するために、酸及

び塩基から成る群から選択したpH調節化合物の充分な量をさらに含む請求項8記載の洗浄剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗菌活性に関し、さらに詳しくはクロルヘキシジンと非イオン界面活性剤とを含む抗菌性洗浄剤に関する。

(従来の技術)

ビスビグアニドの抗菌効果は以前から公知である。クロルヘキシジンはこの種類の中で最も良く知られた要素であり、この物質は例えば抗菌性手洗い液及び外科用清浄剤のような種々な製剤として、数年前から市販されている。これらの製剤は一般に界面活性剤と低い割合のアルコール通常はイソプロパノールの両方を含む。

バードン(Burdon)らは、クロルヘキシジンのストック溶液がしばしばシュードモナス

(Pseudomonas)族の菌によってしばしば汚染されるが、クロルヘキシジンと4%v/vイソプロパノールとの組合せがこの問題を著しく軽減すること

ることができたことを教えている。この特許はさらに、この種類の全ての要素がクロルヘキシジン製剤に等しく通していないこと、及びクロルヘキシジンの界面活性剤による錯化がクロルヘキシジンの抗菌活性の実質的な低下を生ずることを教えている。

ゴールマン(Gorman)らの米国特許第4,420,484号はビスビグアニド抗菌剤と水、アルコール及び種々の他の成分と調合した界面活性剤の組合せとから成る皮膚洗浄剤を開示している。ゴールマンらの特許は特許請求した組成物中の全ての成分が先行技術で詳述されたものであると述べている。

オーエンス(Owens)は米国特許第4,456,543号において、ビスビグアニドと、オキシエチレン、オキシプロピレン及びオキシブチレンブロックを含む1種類以上の非イオンポリオキシアルキレン界面活性剤とを含む抗菌洗浄剤を示している。

オーエンスは、ビラニイらと同様に、クロルヘキシジンと界面活性剤との錯化が抗菌活性の実質的な低下を生ずると述べている。

を1967年に報告している。それにも拘らず、イソプロパノールの持続使用が最後にはクロルヘキシジン-イソプロパノール組合せに対して耐性な菌株の淘汰を生ずると彼らは推測している。

ビラニイ(Billany)らは米国特許第3,960,745号において、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン非イオン界面活性剤を用いて調合したクロルヘキシジン洗浄剤を開示している。ビラニイらの製剤はICIアメリカス社(ICI Americas Inc.)の1部門である、スチャート・ファーマスーチカルス(Stuart Pharmaceuticals)(デラウェア州ウィルミントン)によって商品名ハイビクレン(Hibiclen)®で販売されている。ビラニイらは、陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤及び両性界面活性剤の全てがクロルヘキシジンと錯体を形成すること及び17種類の被膜非イオン界面活性剤中のわずか4種類(全てポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン界面活性剤)がクロルヘキシジンと調合されて、クロルヘキシジン・グルコネートの2%溶液の抗菌活性の70%を保有す

クロルヘキシジン含有組成物は商品名ハイビクレン®でスチャート・ファーマスーチカルス(デラウェア州ウィルミントン)から、商品名エキシジン(Exidine)®でエクストリウム・ラボラトリーズ社(Xtrium Laboratories Inc.)(イリノイ州シカゴ)から、商品名ステリースタット(Steri-Stat)®でメディカル システムズ リサーチ(Medical Systems Research Inc.)(ユタ州サルトレイクシティ)から、商品名シダースタッド(Cida-Stat)®でハンチントン ラボラトリーズ社(Huntington Laboratories Inc.)(インジアナ州ハンチントン)から販売されている。

クロルヘキシジン洗浄剤は主として手洗い液(Hand Wash)及び外科用清浄剤(scrub)として用いられている。このようなものとして、皮膚上で日常的に増殖する細菌フローラを最大に完全に殺菌することが望ましい。皮膚に存在する主要な微生物は抗菌剤に耐性であることが周知の微生物である黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)である。従って、この微生物に対して特に有効なク

ロルヘキシジン組成物が必要である。本発明はこの必要性及びその他の必要性を満たすものである。
(発明の構成)

抗菌洗浄剤は水性ビヒクル中にシクロヘキシジンの塩とノニルフェノキシポリ(エチレンオキシ)エタノール界面活性剤とを含む。好ましい塩はグルコネートであり、約4重量%の濃度で組成物に含まれる。(本発明の開示では、全ての%は他に記載しないかぎり重量によるものである。)他の界面活性剤と、例えば脂肪族のポリエチレングリコール(以下ではPEG)エステル、ラノリンのPEGエステル及び脂肪酸アミドのような増粘剤を組成物に含めることができる。組成物に好ましい色と香りを与えるために、例えば染料及び香料のような、他の成分を加えることもできる。最も好ましいビヒクルは水であり、pHは酸または塩基を必要に応じて加えることによって、好ましいレベルに調節することができる。

クロルヘキシジン組成物中の全ての界面活性剤は程度の差こそあれクロルヘキシジンと錯体を形

成することが知られている。クロルヘキシジンは錯化によって不活化され、錯化されていないクロルヘキシジン部分のみに抗菌活性が残留すると以前から信じられていた。本発明の組成物はクロルヘキシジン製剤として今までに開示されていない界面活性剤を用いて調合される。本発明の組成物の界面活性剤とクロルヘキシジンは高度に錯化され、しかも、先行技術の報告に反して、この組成物は高度に効果的であり、黄色ブドウ球菌とその他の細菌を実質的に完全に殺滅させる。

本発明は多くの種々な形式の実施態様によって達成されるが、ここでは本発明の好ましい実施態様について詳述する、この開示は本発明の原理を例示するものと見なすべきであり、ここに述べる実施態様に本発明を限定することを意図しないことを理解すべきである。本発明の範囲は特許請求の範囲等によって定められる。

本発明の洗浄剤中のクロルヘキシジンは特定の界面活性剤によって79%錯化されているが、なお黄色ブドウ球菌を含めた、大ていの細菌を迅速か

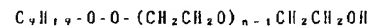
つ実質的に完全に殺滅する。さらに、本発明の組成物は例えば安全性、緩和性、皮膚緩和性及び起泡性(sudsing)のような、公知のクロルヘキシジン製剤の他の特性の全てを有する。本発明の組成物の利点は当然、ノニルフェノキシポリ(エチレンオキシ)エタノール界面活性剤を組成物に加えたことの結果である。

本発明の組成物中のクロルヘキシジンの濃度は約1~10%、好ましくは2~6%、最も好ましくは3.5~4.5%である。シクロヘキシジン塩基を用いることができるが、製剤に可溶であるクロルヘキシジンの塩が好ましい。好ましい塩は塩酸塩、酢酸塩であり、最も好ましい塩はグルコン酸塩である。クロルヘキシジングルコネートはICIアメリカス社(デラウェア州ウィルミントン)から市販されている。

組成物の成分と相溶性であるいかなる水性ビヒクルを用いることもできる。好ましいビヒクルは例えばイソプロパノールまたはエタノールのような水性アルコール、水と例えばジメチルスルホキ

シドのような溶剤との混合物であり、最も好ましくは純粋な水である。

ノニルフェノキシポリ(エチレンオキシ)エタノール型の非イオン界面活性剤は本発明の組成物に含めることができる。この種類の界面活性剤はガフ社(GAF Corporation)(ニュージャージー州ワイネ)から商品名アイゲパール(Igepal)®で市販されており、次式:



(式中、nはノニルフェノール1モルあたりのエチレンオキシドのモル数である)

で示される。好ましいアイゲパール®界面活性剤は約60~80%、好ましくは約66~75%のエチレンオキシドを含む。本発明による最も好ましいアイゲパール®界面活性剤は約71%のエチレンオキシドを有するアイゲパール®C0-720である。これは組成物中に組成物の全重量を基準として2~10%、好ましくは4~6%、最も好ましくは約5%の濃度で存在しうる。

本発明の組成物はアイゲパール®界面活性剤の

他に、付加的に非イオン界面活性剤を含みうる。例えばラノリンのPEGエーテルを用いることができる。この種類の界面活性剤も市販されており、アマーコール社(Amerchol Corporation)(ニュージャージー州エジソン)から商品名ソルラン

(Solulan)®で得られる。好ましいソルラン®界面活性剤は約35~75のヒドロキシル値を有する。最も好ましいソルラン®界面活性剤はヒドロキシル値40~50を有するソルラン®75である。この製品は組成物に乳化性と可塑性とを与え、さらに水中に可溶であるので、組成物の他の成分の可溶化または分散を助ける。組成物中のソルラン®界面活性剤量は好ましくは3~7%、さらに好ましくは4.5~5.5%、最も好ましくは約5%である。

種々なコスメチック組成物に通常用いられるまたは使用が好ましい他の成分も本発明の組成物に加えることができる。例えば、1種類以上の増粘剤の使用が有利である。特に有用な増粘剤は分子量約200~6000を有するPEG脂肪酸エステルである。例えば、ラウリン酸、オレイン酸及び最も好まし

くはステアリン酸のPEGエステル、例えばPEG-6000ジステアレートを用いることができる。この製品はステパン社(Stapan CO.)(イリノイ州ノースフィールド)からケスコ(Kessco)®PEG-6000として市販されている。例えばオレイン酸、ヤシ油脂肪酸または好ましくはラウリン酸のアモニア、エタノールアミンまたはジエタノールアミン・アミドのような、脂肪酸アミド増粘剤も用いることができる。特に好ましい増粘剤はヴィットコ・ケミカル社(Witco Chemical Corporation)(テキサス州ヒューストン)から商品名ヴィトカミド(Witcamide)®5195で市販されているラウリン酸ジエタノールアミドである。これらの製品は両方とも2~5%、好ましくは3~4%、最も好ましくは約3.5%の範囲内で用いることができ、増粘剤であることに加えて、組成物に状態調節性(conditioning)、乳化性及び泡安定性を与える。

望ましい場合には、本発明の組成物は好ましい香りを得るために香料を、または特徴的な色を得るために染料を含むことができる。好ましい組成

物は目的の色を得るために充分なレッド(Red) #40を含むことによって、赤色に着色される。レッド #40約0.01%濃度を組成物に加えるのが最も好ましい。

例えば6N塩酸または50%水酸化ナトリウムのような、適当な酸性化剤またはアルカリ性化剤の添加によって、組成物のpHを約7.0に調節することが好ましい。

下記の例を用いて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの例に限定されるわけではない。

例 I

本発明の好ましい組成物

クロルヘキシジン・グルコネート	4.1 %
アイゲパール®C0-720	5.0 %
ソルラン®75	5.0 %
ヴィトカミド5195	3.5 %
PEG-6000ジステアレート	3.5 %
レッド #40	0.01%
水	78.89%

例 II

例 I の組成物の製造方法

混合のための装備を施した、適当な大きさの容器に、精製水61.18gとクロルヘキシジングルコネートB.P.の18.8%水溶液21.81gとを入れた。十分に混合した後、アイゲパール®C0-720 5.0gを徐々に加えて十分に混合した。ソルラン®75 5.0gを溶解するまで55℃に加熱してから、完全に混合しながら加えた。ヴィトカミド®5195 5.0gを40℃に加熱することによって溶解し、完全に混合しながら加えた。PEG-6000ジステアレート 3.5gを加え、完全な均質性が得られ、フレークが残留しなくなるまで、混合物を激しく混合した。レッド #40染料(10mg)を加え、赤色透明なシロップ状液体が得られるまで、混合物を攪拌した。必要ならば、6N HClまたは50%NaOHのいずれかを加えて、混合物をpH7.0に調節した。

例 III

クロルヘキシジンと界面活性剤との錯化率の測定

この測定を上記オーエンスの方法に従って実施

し、第1表に要約したデータを得た。

第1表

サンプル No.	20時間平衡時間		72時間平衡時間	
	錯化%	非錯化%	錯化%	非錯化%
1	26	74	13	87
2	79	21	72	28
3	0	100		
4	73	27		
5	77	23		
6	82	18		
7	79	21		
8	86	14	83	17

サンプル番号の説明

1. ハイビクレンス®
2. 例1の組成物
3. 水中4%クロルヘキシジン・グルコネート
4. 例1の組成物、但しアイゲパール®C0-720の代わりにアイゲパール®CA-897を使用
5. 例1の組成物、但しアイゲパール®C0-720の代わりにアイゲパール®C0-710を使用

グレイ中和ブイヨン・ベース9mlに加えて希釈した。次に各管を30〜35℃において48時間インキュベートした。栄養寒天プレートに各管から調製し、最低48時間後にコロニーの存在を検査した。この実験の結果は下記の第II表に示す。

第II表

殺滅時間(分)

微生物	希釈度	H	C	C-1
1. 黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) 4.7×10 ⁶ CFU	完全	Pos.	1	1
	1:10	Pos.	1	1
	1:100	2	1	1
	1:1000	Pos.	5	Pos.
2. 緑膿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) 8.5×10 ⁶ CFU	完全	1	1	1
	1:10	1	1	1
	1:100	1	5	2
	1:1000	5	Pos.	5
3. カンジダアルビカンス (<i>Candida albicans</i>) 3.10×10 ⁶ CFU	完全	1	1	1
	1:10	1	1	1
	1:100	1	1	1
	1:1000	2	2	2
4. 大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 6.2×10 ⁶ CFU	完全	1	1	1
	1:10	1	1	1
	1:100	1	2	5
	1:1000	5	2	5

6. 例1の組成物、但しアイゲパール®C0-720の代わりにアイゲパール®C0-660を使用
7. 例1の組成物、但しアイゲパール®C0-720の代わりにアイゲパール®CA-630を使用
8. 例1の組成物、但しソルラン®75の代わりにソルラン®5を使用。

例IV

効力試験

例1の組成物に放射線を照射して(3.1 Mrad)完全に滅菌し、ハイビクレンス®との効力比較を次の手順で実施した：


全強度組成物(C)、照射組成物(C-1)及びハイビクレンス®(H)を1:10、1:100及び1:1000に順次希釈した。各希釈物を下記第II表に記載した4微生物のコロニー形成単位(CFU)を含む接種物0.1mlで試験した。1, 2, 5分間の暴露時間後に、各接種希釈物1.0mlをディフコ ディーイングレイ(Difco Dey Engley)中和ブイヨン9mlを含む管に移した。中和ブイヨン中の各希釈物サンプル(1.0ml)をさらに、ディフコ ディー

POS.: コロニーが観察され、完全な殺滅は達成されない。

この試験は、わずか26%が錯化されているにすぎないハイビクレンスに比べて本発明の組成物が79%錯化されているという事実にも拘らず、本発明の組成物が黄色ブドウ球菌に対してハイビクレンス®よりも有意に効果的であることを実証する。他の微生物に対する結果は1:10の希釈度では同じであり、他の希釈度においても類似していた。第II表から、組成物の照射が組成物の抗菌力に有意に影響しないこと、及び照射組成物が有効な抗菌洗浄剤であることが分る。

従って、本発明は非イオンノニルフェノキシボリ(エチレンオキシ)エタノール界面活性剤によって高度に錯化したクロルヘキシジン塩を含む洗浄剤を提供する。この特定の界面活性剤を含む本発明の組成物は黄色ブドウ球菌に対して、錯化度がかかなり低い先行技術の組成物よりも有意に大きい活性を有する。この結果は、今まで一般に受入れられた、活性と錯化度が逆比例の関係にあると

いう考え方からは全く予想外である。黄色ブドウ
球菌は皮膚上で一般に検出される微生物であり、
完全に殺滅することはしばしば困難であるので、
本発明の組成物は先行技術の洗浄剤を凌駕する予
想外の顕著な改良を表すものである。

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三 
(外 4 名)